

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins / markaðsleyfanna

1. Kúpuloft:

Alls kom í ljós 51 tilvik kúpulofts vegna karmústín ígræðis. Uppsöfnun lofta í höfuðkúpu er eðlilegur fylgikvilli í kjölfar kúpuopnunar og er yfirleitt einkennalaus og frásogast af sjálfu sér. Hins vegar ber að hafa í huga að í 26 af þessu 51 tilviki var tilkynnt um kúpuloft ásamt öðrum fylgikvillum, þar á meðal heilabjúg (27 tilkynningar), helftarlömun (10 tilkynningar), málstoli (4 tilkynningar) og flogum (7 tilkynningar). Ekki er hægt að líta fram hjá möguleikanum á því að kúpuloft geti leitt til alvarlegra aukaverkana og ómögulegt er að útiloka fullkomlega tengsl kúpulofts við Gliadel. Því er talið nauðsynlegt að uppfæra kafla 4.4 og 4.8 í ESB samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Gliadel og bæta við aukaverkuninni kúpulofti, með tíðnina „sjaldgæfar“, á grundvelli gagna úr klínískum rannsóknum á inngripum.

2. Breytingar á æðunum á svæðinu:

Af þeim 219 tilkynningum um aukaverkanir sem tengdust blæðingum í miðtaugakerfi og heilablóðföllum sem bárust vegna karmústín ígræðis, innihéldu þrettán tilkynningar upplýsingar um æðabreytingar. Í átta tilkynningum var lýst áhrifum sem komu fram í kjölfar aðgerðarinnar (æðakrampi (6), blóðþurrðarslag (1), æðaflysjun (1)) og í hinum tilkynningunum fimm var lýst áhrifum sem komu fram meira en 6 mánuðum eftir aðgerð (slagæðargúlpur (2), blóðþurrðarslag (2), æðabólga (1)). Í vel skráðu tilvikunum tveimur þar sem um slagæðargúlp var að ræða var greint frá breytingum í æðavegg, í öðru tilvikinu var æðin afar auðsæranleg (friable) og í hinu tilvikinu var um að ræða flysjun á æðapeli.

Á grundvelli forklínískra upplýsinga og fyrirliggjandi gagna um lyfjahvörf hjá mönnum getur staðbundin bólga af völdum karmústíns haft einhver áhrif á nærliggjandi æðar. Þetta er einnig í samræmi við margar klínískar leiðbeiningar þar sem mælt er með því að forðast ígræðslu karmústínþynnu á stöðum sem liggja að stórum heilaæðum.

Af þeim sökum, miðað við alvarleika tilvikanna og á grundvelli fyrirliggjandi gagna, er mælt með uppfærslu á kafla 4.4 í ESB samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Gliadel til þess að upplýsa heilbrigðisstarfsmenn um þessa hugsanlegu hættu á breytingum á vegg heilaæða sem staðsettar eru nálægt Gliadelþynnu, þar með talið hættu á slagæðargúlpi, sem getur stuðlað að heilablæðingu eða heilablóðföllum nokkrum mánuðum eftir ígræðslu Gliadel og til þess að mæla með því að forðast ígræðslu Gliadelþynna nálægt stórum heilaæðum. Að auki skal taka fram að hægt sé að lágmarka þessa hugsanlegu áhættu með því að forðast ígræðslu nálægt stórum heilaæðum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins / markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir karmústín (ígræði) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda karmústín (ígræði), sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati.

CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda karmústín (ígræði) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Mælt er með eftirfarandi breytingum á upplýsingum um lyf sem innihalda virka efnið karmústín ígræði (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~):

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Bæta skal viðvörðun við sem hér segir:

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem gangast undir kúpuopnun vegna taugakímsæxlis og ígræðslu GLIADEL ígræðis í ljósi þekktra fylgikvilla kúpuopnunar sem eru m.a. krampar, sýkingar innan höfuðkúpu, óeðlileg sárgræðsla, ~~og~~ heilabjúgur og kúpuloft (sjá kafla 4.8).

...//...

„Lýst hefur verið breytingum á veggjum heilaæða sem staðsettar eru nálægt Gliadel þynnu, þar á meðal tilvikum slagæðargúlpa sem leiddu til heilablæðingar nokkrum mánuðum eftir ígræðslu Gliadel þynna. Forðast skal ígræðslu Gliadel þynna nálægt stórum heilaæðum.“

- Kafli 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun „kúpuloft“ við undir líffæraflokknum „Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar“ með tíðnina „sjaldgæfar“.

...//...

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir, sem ekki eru taldar upp í töflunni hér að ofan, hjá sjúklingum sem fengu GLIADEL ígræði í öllum rannsóknum. Skráðu tilvikin voru annað hvort ekki til staðar fyrir aðgerð eða versnuðu eftir aðgerð. Ekki er hægt að slá því föstu hvort GLIADEL ígræðir hafi orsakað þessi tilvik.

Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá GLIADEL ígræði

Flokkun eftir líffærum		Aukaverkanir
...//...		
<u>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</u>	<u>sjaldgæfar</u>	<u>„kúpuloft“</u>
...//...		

„Tilkynnt hefur verið um tilvik uppsöfnunar lofts á ígræðslustað við notkun Gliadel, stundum í tengslum við einkenni frá taugakerfi (helftarlömun, málstol, flog).“

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir:

sjaldgæfar aukaverkanir (1 til 10 sjúklingar af hverjum 1.000)

Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar

- Kúpuloft (uppsöfnun lofts á ígræðslustað)

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur maí 2019
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	12. júlí 2019
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	11. september 2019